

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ ГЛОТКИ ПАЦИЕНТОВ С ФАРИНГОМИКОЗОМ

Межейникова М.О, Шляга И.Д., Ковалев А.А., Зятьков А.А.,

Шафорост А.С

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет» (УО «ГомГМУ»), Республика Беларусь, Гомель, 246000

Резюме.

Введение. Фарингомикоз (ФМ) — грибковое поражение глотки, часто ассоциированное с болезнями органов дыхания (БОД). Современные исследования подчеркивают роль нарушения баланса микробиоты глотки в патогенезе ФМ и связь с нейропсихологическими нарушениями через ось "глотка-кишечник-мозг". Актуальность работы обусловлена ростом частоты ФМ (до 30% инфекций глотки) и недостаточной изученностью микробного профиля при этой патологии.

Цель. Пилотное исследование микробиоты глотки пациентов с ФМ в рамках алгоритма организационных мероприятий раннего выявления и диагностики микоза глотки, ассоцииированного с болезнями органов дыхания.

Материалы и методы: В исследовании участвовали трое пациентов (двою детей 4 лет и женщина 38 лет) с БОД и симптомами ФМ. У всех методом 16S рРНК-секвенирования (платформа Illumina MiSeq) и ITS-анализа изучали состав бактериальной и грибковой микробиоты фарингеального секрета. Биоинформатическая обработка данных включала контроль качества (FASTQC), обрезку адаптеров (Trimmomatic) и таксономическую классификацию (Kraken2). Пациенты обследованы по авторскому алгоритму раннего выявления и диагностики микоза глотки. Выполнен статистический анализ данных. Критерием включения пациентов в исследование являлся длительно текущий микоз глотки (>1 года) на фоне болезней органов дыхания, подтвержденный клинически, микроскопически и микробиологически; критерием исключения - прием антибиотиков/антимикотиков за месяц до исследования.

Результаты. У всех пациентов выявлен средне-высокий уровень тревожности (8–11 баллов по опроснику тревожности (ОТМГ)) и высокий риск (более 6 баллов) развития микоза глотки (МГ) по результатам экспресс-опросника (ЭОФМ). Выявлена высокая индивидуальная вариабельность микробиоты: доминировали анаэробы *Prevotella* (22.5–31.1%), *Veillonella* (9.7–17.0%) и *Fusobacterium* (4.0–8.5%). У всех пациентов отмечался дефицит защитных бактерий (*Lactobacillus* < 0.1%, *Streptococcus* снижен). Микобиота включала клинически значимые грибы: у детей преобладали *Candida* и *Malassezia*, у взрослой — *Aspergillus* (15.8%) и *Malassezia*. Индексы альфа-разнообразия подтвердили дисбиоз (Шеннона: 3.56–3.95), при этом у взрослого пациента разнообразие было выше. У детей обнаружен *Candidatus Nanosynbacter* (эпипаразит), а снижение бутират-продуцентов (*Fusobacterium*) ассоциировано с риском респираторных осложнений.

Выводы. Исследование подтвердило отсутствие универсального микробного профиля при ФМ на фоне БОД, выявив ключевые закономерности: доминирование анаэробов, дефицит симбионтов, связь дисбиоза с тревожностью. Персонализированный подход, интегрирующий NGS-диагностику (16S/ITS), коррекцию микробиоты (пробиотики *S. salivarius* K12), антимикотическую диету и нейрореабилитацию (дыхательная гимнастика, метод Томатис), показал эффективность в достижении ремиссии. Алгоритм раннего выявления ФМ перспективен для внедрения в клиническую практику, но требует валидации на крупных когортах. Важными направлениями дальнейших исследований являются разработка пробиотиков на основе бутират-продуцентов и изучение роли *Candidatus Nanosynbacter* в структуре, изучаемой патологии.

Ключевые слова: микоз глотки, фарингомикоз, болезни органов дыхания, микробиота, микобиота, метагеномный анализ, биологическое разнообразие, высокопроизводительное секвенирование, тревожность.

Для корреспонденции. Межейникова Марина Олеговна, mmarina.89@mail.ru

PILOT STUDY OF THE OROPHARYNGEAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH PHARYNGOMYCOSIS

Maryna O. Miazheinikava, Irina D. Shlyaga, Kovalev A. Aliaksei, Ziatskov A. Aliaksei, Shaforost S. Aliaksandr

Educational institution "Gomel State Medical University"(EI «GSMU»),

Republic of Belarus, Gomel, 246000

Abstract

Introduction. Pharyngomycosis (PM) is a fungal infection of the pharynx, often associated with respiratory diseases (RD). Modern research highlights the role of pharyngeal microbiota imbalance in the pathogenesis of PM and its connection to neuropsychological disorders via the "pharynx-gut-brain" axis. The relevance of this work stems from the increasing incidence of PM (up to 30% of pharyngeal infections) and the insufficient study of its microbial profile.

Objective. A pilot study of the pharyngeal microbiota in patients with PM as part of an algorithm for organizational measures for the early detection and diagnosis of pharyngeal mycosis associated with respiratory diseases.

Materials and methods: The study involved three patients (two children aged 4 years and a 38-year-old woman) with RD and symptoms of PM. In all patients, the composition of the bacterial and fungal microbiota of pharyngeal secretions was studied using 16S rRNA sequencing (Illumina MiSeq platform) and ITS analysis. Bioinformatic data processing included quality control (FASTQC), adapter trimming (Trimmomatic), and taxonomic classification (Kraken2). Patients were examined according to an original algorithm for early detection and diagnosis of pharyngeal mycosis. Statistical data analysis was performed. The patient inclusion criteria for the study were: long-term pharyngeal mycosis (>1 year) against a background of respiratory diseases, confirmed clinically, microscopically, and microbiologically. The exclusion criterion was: the use of antibiotics or antimycotics within one month prior to the study.

Results. All patients showed moderate-to-high anxiety levels (8–11 points on the Throat Mycosis Anxiety Questionnaire (TMAQ)) and a high risk (more than 6 points) of developing pharyngeal mycosis (PM) based on the Express Oral Mycosis Questionnaire (EOMQ). High individual variability of the microbiota was revealed: anaerobes *Prevotella* (22.5–31.1%), *Veillonella* (9.7–17.0%), and *Fusobacterium* (4.0–8.5%) dominated. All patients showed a deficiency of protective bacteria (*Lactobacillus* < 0.1%, *Streptococcus* reduced). The mycobiota included clinically significant fungi: *Candida* and *Malassezia* predominated in children, while *Aspergillus* (15.8%) and *Malassezia* predominated in the adult. Alpha-diversity indices confirmed dysbiosis (Shannon: 3.56–3.95), with higher diversity observed in the adult patient. *Candidatus Nanosymbacter* (an epiparasite) was detected in children, and a reduction in butyrate producers (*Fusobacterium*) was associated with the risk of respiratory complications.

Conclusions. The study confirmed the absence of a universal microbial profile in PM against the background of RD, revealing key patterns: dominance of anaerobes, deficiency of symbionts, and the association of dysbiosis with anxiety. A personalized approach integrating NGS diagnostics (16S/ITS), microbiota correction (probiotic *S. salivarius* K12), an antifungal diet, and neurorehabilitation (breathing exercises, Tomatis method) demonstrated effectiveness in achieving remission. The algorithm for early detection of PM shows promise for implementation in clinical practice but requires validation in large cohorts. Important directions for further research include the development of probiotics based on butyrate producers and the study of the role of *Candidatus Nanosymbacter* in the pathology under investigation.

Keywords: pharyngeal mycosis, pharyngomycosis, respiratory diseases, microbiota, mycobiota, metagenomic analysis, biodiversity, high-throughput sequencing, anxiety.

For correspondence. Miazheinikava Maryna O., mmarina.89@mail.ru

Введение.

На современном этапе развития медицины микозы глотки представляют собой особо значимый научный интерес. По данным современных источников литературы царство грибов включает около 5 млн видов дрожжевых, плесневых и других грибов, производящих споры, которые имеют широкое распространение в окружающей среде. Вдыхаемый грибковый материал влияет на здоровье человека, находится в непосредственной связи с иммунной системой хозяина и часто является основой для развития заболевания дыхательной системы или усугубления течения уже имеющейся патологии [1-3]. В свете освещения проблемы фарингомикоза (ФМ) следует отметить, что глотка – это уникальный по своему строению и функциональному назначению отдел как оториноларингологической (ЛОР) системы, так и пищеварительной, который анатомически состоит из трех отделов (носоглотка (НГ), ротоглотка (РГ) и гортаноглотка (ГГ)). Каждый из отделов глотки обладает особым анатомо-топографическим, морфо-функциональным строением, а также уникальным для каждого человека составом микро- и микробиоты, определяющие особенности возникновения и течения заболеваний глотки [1-3]. Особое значение здесь занимает лимфаденоидное кольцо Пирогова-Вальдайера (лимфоглоточное кольцо, лимфаденоидное кольцо, лимфоидное глоточное кольцо), представленное глоточной, трубными, небными и язычной миндалинами, а также лимфоидными гранулами и боковыми валиками задней стенки глотки. Все перечисленные структуры относятся к периферическому отделу иммунной системы и осуществляют реакции клеточного и гуморального иммунитета, функционируя как орган лимфопоэза, обеспечивая защиту слизистых оболочек [3-5]. Внешнее воздействие грибов является повседневным и распространенным явлением для дыхательной системы человека. Однако только около 600 из примерно 3-5 млн видов грибов на земле вызывают у человека заболевания, но, вероятней всего, гораздо больше грибов имеют потенциал вызывать аллергии. Особую значимость приобретают грибы с низкой вирулентностью, к которым

относятся условно-патогенные микроорганизмы, способные вызывать заболевания глотки при нарушении баланса между системой «микроорганизм-хозяин» в силу снижения защитных свойств организма [1-6]. Причиной развития такого состояния множество: местные и системные дефекты иммунной системы; воспалительные заболевания дыхательных путей, в том числе агрессивные вирусные инфекции; наличие эндокринной патологии; курение; длительная терапия антибиотиками, глюкокортикоидами и цитостатиками; изменение нейропсихологического статуса пациента [6-7]. Все это приводит к изменению физиологии иммунометаболических процессов глотки. Нужно отметить, что вышеупомянутый процесс может быть нарушен и в силу особенностей факторов агрессии со стороны грибов: видовые особенности (например, вдыхание одной споры грибка *Coccidioides immitis* может вызвать заболевание у человека); структурные особенности (динамическая, плотная клеточная стенка грибов, большой размер гиф); способность грибов вырабатывать лизоцим; оказывать прямое иммуносупрессивное действие своими антигенами; индуцировать адаптивные Т-регуляторные клетки (Трег) с образованием противооспалительных цитокинов. Все это может способствовать носительству, вегетации грибов и инвазии [1-3, 6-8]. Несмотря на все вышесказанное, доля первичной грибковой инфекции глотки невелика, однако значимость микоз - ассоциированной патологии глотка при прогрессирующей оппортунистической инфекции, а также хронических и аллергических заболеваниях дыхательных путей огромна. Важно, что воспалительные заболевания глотки занимают одно из ведущих мест среди всей патологии оториноларингологического профиля и составляют около 26% посещений врача. Проблема микозов органов оториноларингологической (ЛОР) локализации остается актуальной [1-3, 7-9]. Проблема выявления и лечения микозов в оториноларингологии приобретает всё большее значение. Грибковые заболевания верхних дыхательных путей встречаются значительно чаще, чем диагностируются. По данным некоторых авторов частота встречаемости фарингомикоза (ФМ) колеблется от 4% до 45 %

в структуре грибкового поражения ЛОР-органов, а также от 17% до 30% в структуре инфекционных поражений глотки [9]. Средний показатель частоты развития ФМ за последние 15 лет резко возрос и составляет до 30% в структуре инфекционных поражений глотки и миндалин. В детском возрасте заболеваемость ФМ высока [1-4, 9]. Микробиотой называют состав микроорганизмов (не только бактерий, но и грибков, вирусов, архей, простейших, бактериофагов), обитающих в той или иной экологической нише. Под микробиомом понимают совокупность генетического материала всех микроорганизмов, входящих в состав микробиоты [1-3]. Любое заболевание, затрагивающее жизнеобеспечивающие системы организма человека вызывают у него снижение уровня социальной адаптации, повышенную тревожность, иногда неадекватную реакцию на раздражители [7, 10-11]. Грибковые заболевания глотки, как частный пример заболеваний верхних дыхательных путей, могут привести к социальной дезадаптации, вызывая раздражительность, нарушения сна, эмоциональная лабильность, агрессивность и другие отрицательные реакции [7, 10-11]. Некоторые авторы полагают, что в патогенезе таких изменений участвуют дисциркуляторные гипоксические явления вместе с социальными влияниями на человека. Эти обстоятельства искажают работу высших психических функций, нарушая механизмы афферентного и эфферентного регулирования. Тяжелые и осложненные формы микоза глотки ведут к развитию интоксикации, гипоксемии, длительное действие которой на проводящие пути продолговатого мозга и стволовые регуляторные центры приводят к возникновению неврологической симптоматики, различным когнитивным и эмоциональным расстройствам. Часто у больных хроническими заболеваниями дыхательных путей обнаруживают нарушения в работе вегетативной нервной системы [7, 10-11].

Цель исследований – пилотное исследование микробиоты глотки пациентов с фарингомикозом в рамках алгоритма организационных

мероприятий раннего выявления и диагностики микоза глотки, ассоциированного с болезнями органов дыхания.

Материалы и методы.

В пилотном исследовании по апробации алгоритма раннего выявления (включающего экспресс-опросник (ЭМФМ) и опросник тревожности (ОТМГ) и диагностики микоза глотки (подтвержденного клинически, микроскопически и микологически с использованием авторской методики [12] получения фарингеального секрета) приняли участие трое пациентов с болезнями органов дыхания: двое мальчиков 4 лет (образцы 7753-7754 и 7755-7756 соответственно) и женщина 38 лет (образцы 7757-7758). Все пациенты длительное время (более года) лечились и наблюдались на базе профессорско-консультативного центра (ПКЦ) учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». У всех пациентов в анамнезе выявлены частые ОРВИ, периодически возникающий кашель, дискомфорт в горле, гипертрофия глоточно-лимфатического кольца Пирогова-Вальдайера. В рамках пилотного исследования всем пациентам с помощью авторской методики [12] было произведено получение фарингеального секрета для дальнейшего проведения исследования с использованием метода высокопроизводительного секвенирования по протоколу 16S рРНК прокариот. Секвенирование проводили на платформе высокопроизводительного секвенатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена 16S рРНК прокариот, и ITS для идентификации грибковой биоты. Результаты 16S секвенирования в виде файлов с набором фрагментов последовательностей ДНК и показателей качества каждого элемента последовательности подверглись последующей программной обработке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Биоинформационная обработка выполнена с помощью программ FASTQC (проверка качества прочтений), preprocess 16S (удаление последовательностей праймеров (регион V3-V4), программа Trimmomatic

(обрезка некачественных фрагментов прочтений), Kraken2 (назначение таксономических уровней и количественная оценка состава микробиома). Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (version 4.5.0), с помощью программы RStudio (2023.09.1+494) с применением библиотеки tidyverse (version 2.0.0) и пакетов phyloseq (version 1.45.0), rstatix 0.7.2. В качестве описательных статистик, характеризующих центральные тенденции и разброс значений количественных показателей, выбраны медиана (Me), 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). В качестве индексов биологического разнообразия выбраны следующие показатели: индексы Шеннона, Симпсона и Chao1. Для устранения различий в общем количестве прочтений на образец (размере библиотек) выполнялась нормализация полученных данных. Для более глубокого понимания проблемы микоза глотки у пациентов оториноларингологического профиля с заболеваниями глотки на фоне болезней дыхательных путей была произведена оценка уровня тревожности у самих пациентов или у их законных представителей [13-20]. При проведении исследований было получено информированное согласие пациента или его законного представителя. Критерием включения пациентов в исследование являлся длительно текущий микоз глотки (>1 года) на фоне болезней органов дыхания, подтвержденный клинически, микроскопически и микробиологически; критерием исключения - прием антибиотиков/антибиотиков за месяц до исследования.

Результаты исследования.

Исследование микробиоты глотки, в котором проводили анализ разнообразия микроорганизмов согласно типа (рисунок 1-2), класса (рисунок 3-4), порядка (рисунок 5-6), семейства (рисунок 7-8) и рода (рисунок 9-10), позволило выявить широкую таксономическую вариабельность как в группе исследования так и для каждого пациента.

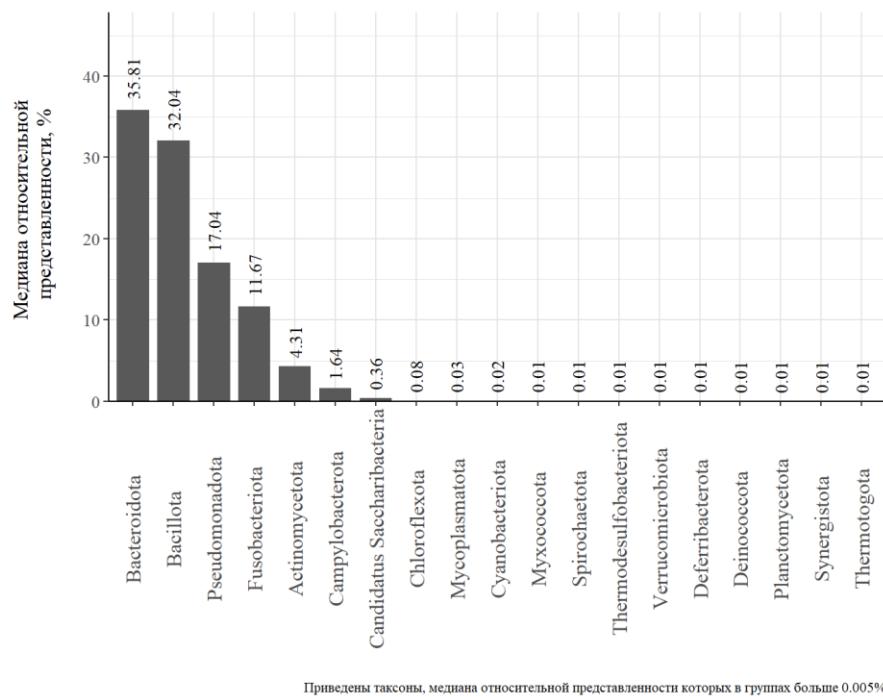


Рисунок 1. Типовое разнообразие идентифицированных микроорганизмов глотки в группе исследования

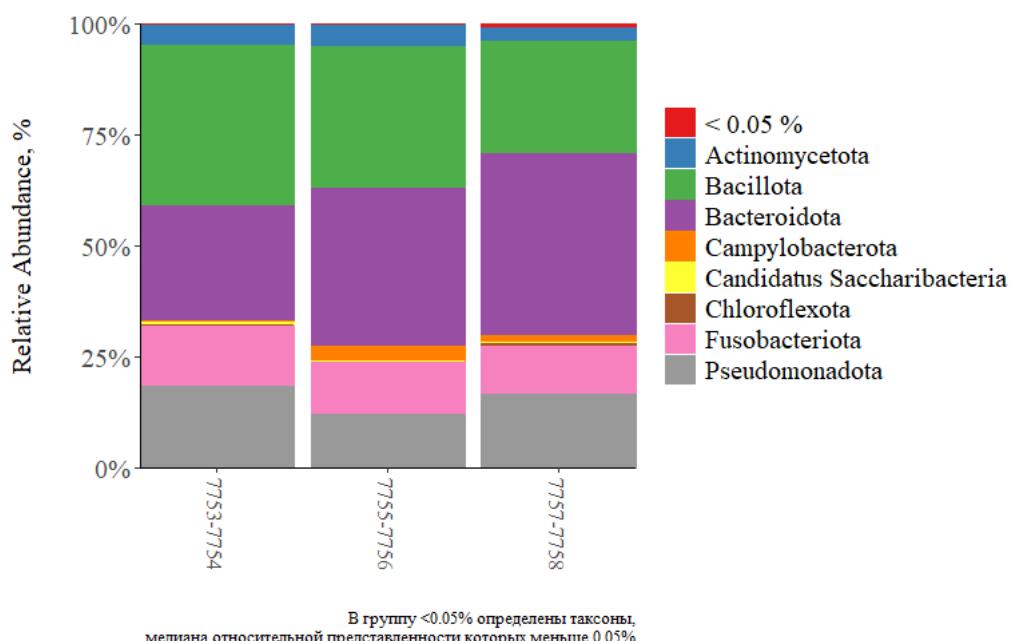


Рисунок 2. Типовое разнообразие идентифицированных микроорганизмов глотки у каждого пациента

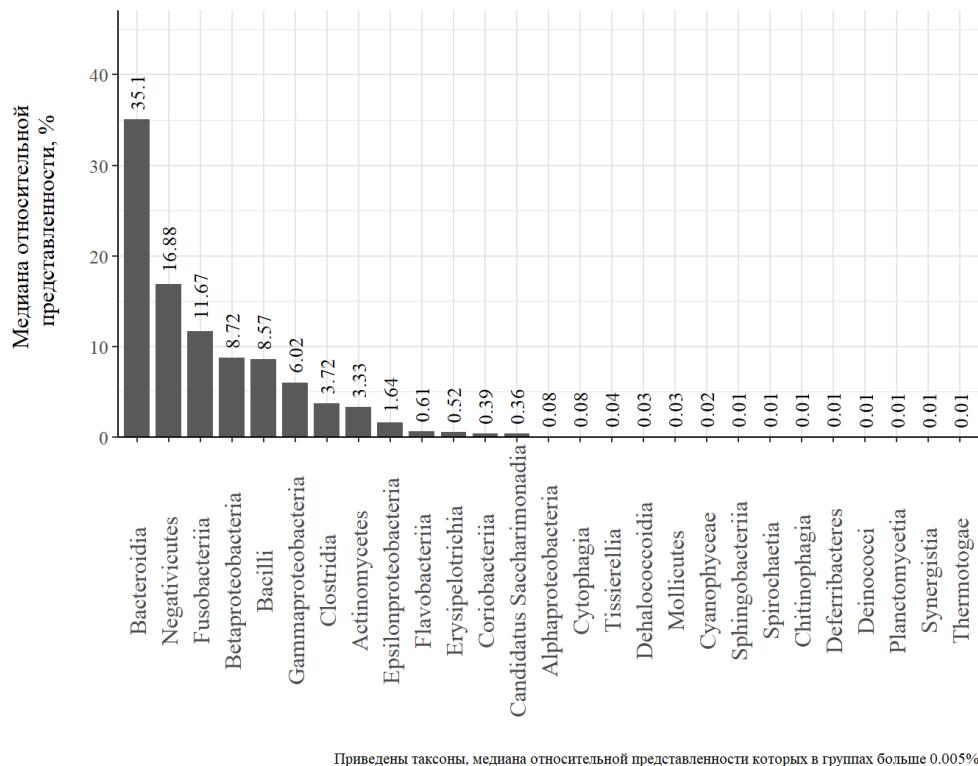


Рисунок 3. Классы бактерий в составе микробиоты глотки в группе исследования

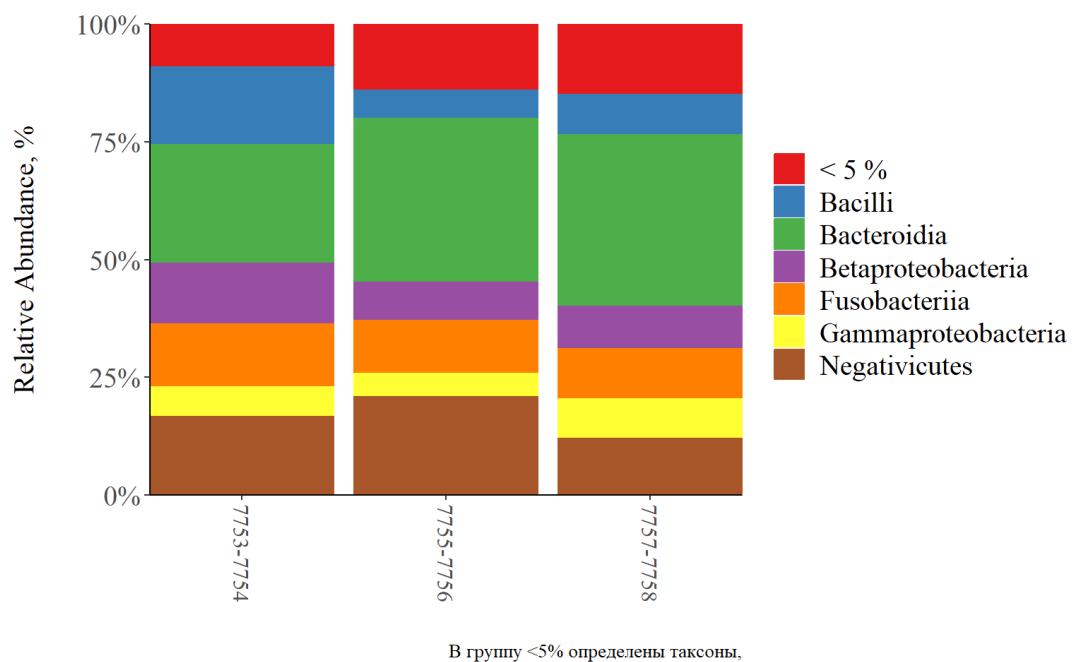


Рисунок 4. Классы бактерий в составе микробиоты глотки, идентифицированные у каждого пациента

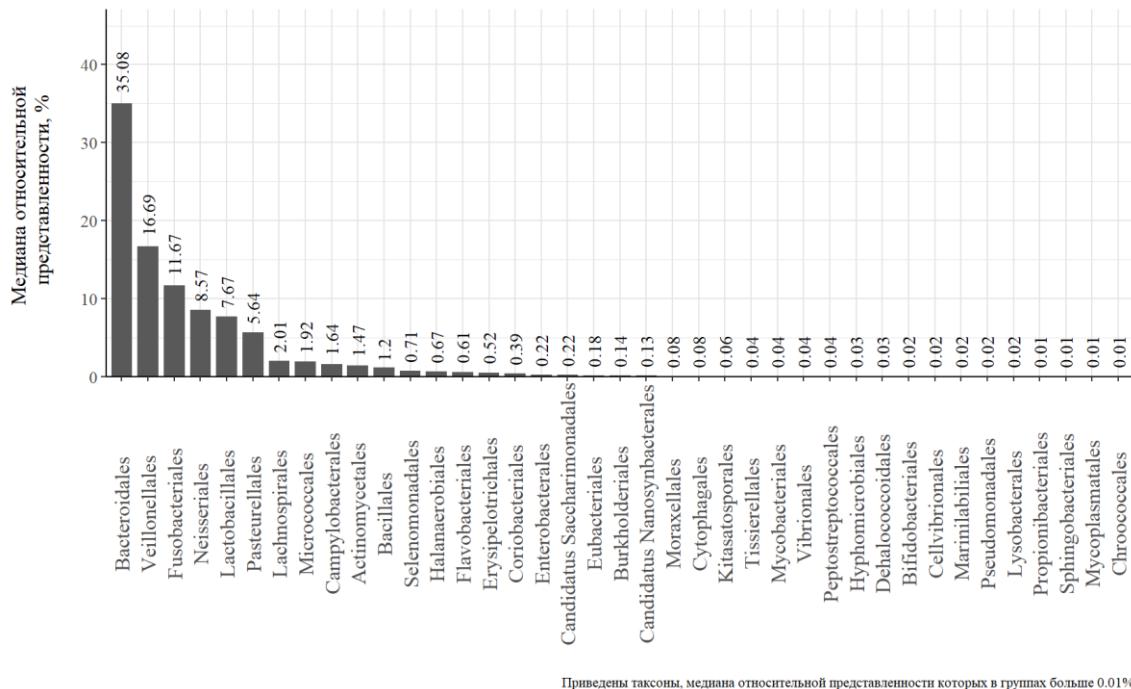


Рисунок 5. Распределение бактерий, выделенных из микробиоты глотки, согласно порядку в группе исследования

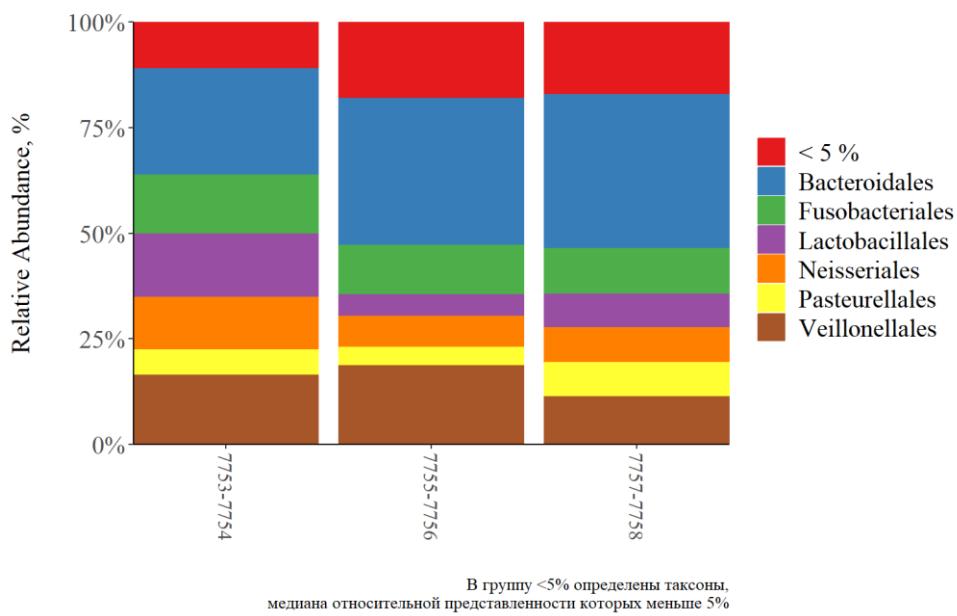


Рисунок 6. Распределение бактерий, выделенных из микробиоты глотки, согласно порядку у каждого пациента

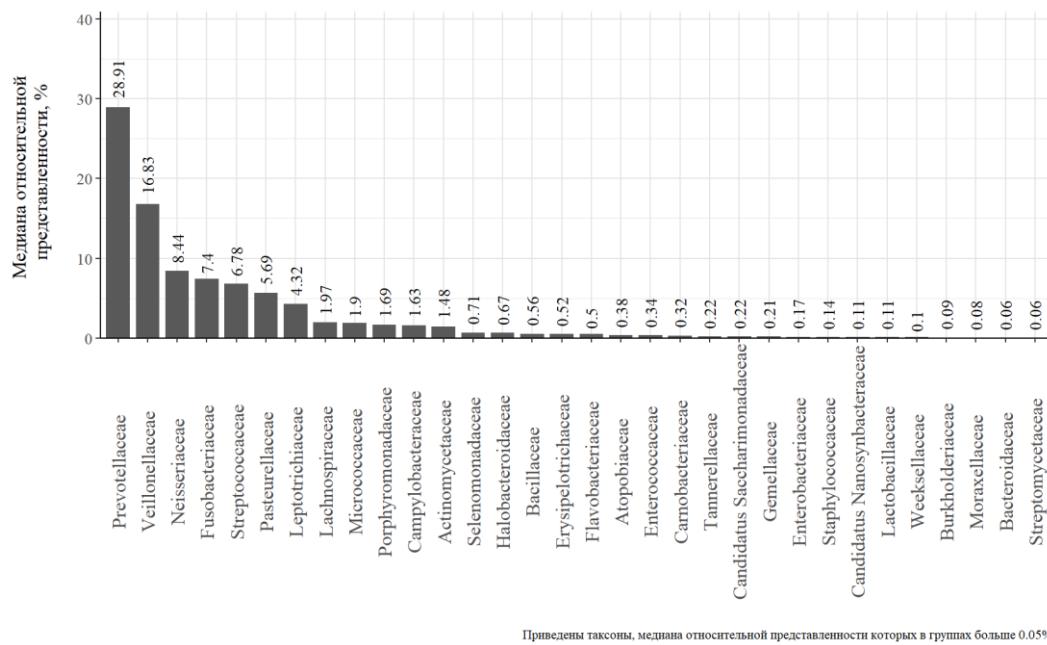


Рисунок 7. Семейства бактерий в составе микробиоты глотки в группе исследования

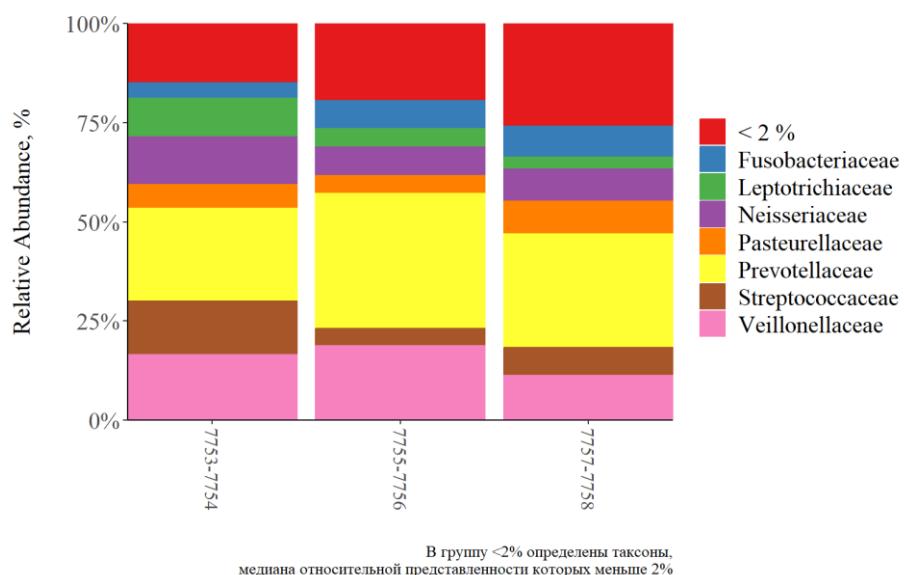


Рисунок 8. Семейства бактерий в составе микробиоты глотки, идентифицированные у каждого пациента

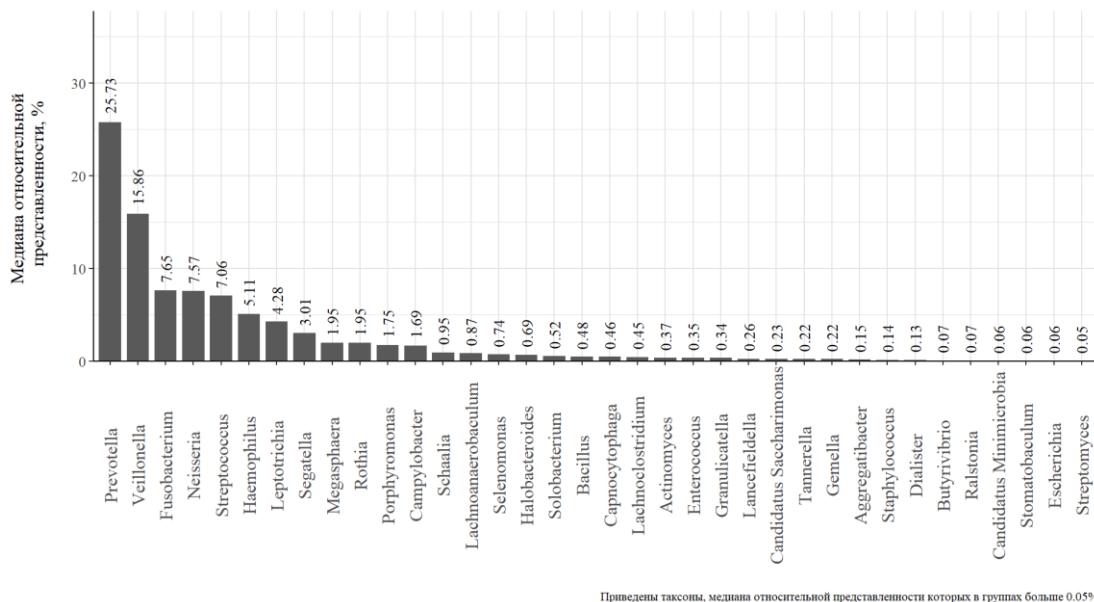


Рисунок 9. Идентифицированные роды бактерий в составе микробиоты глотки в группе исследования

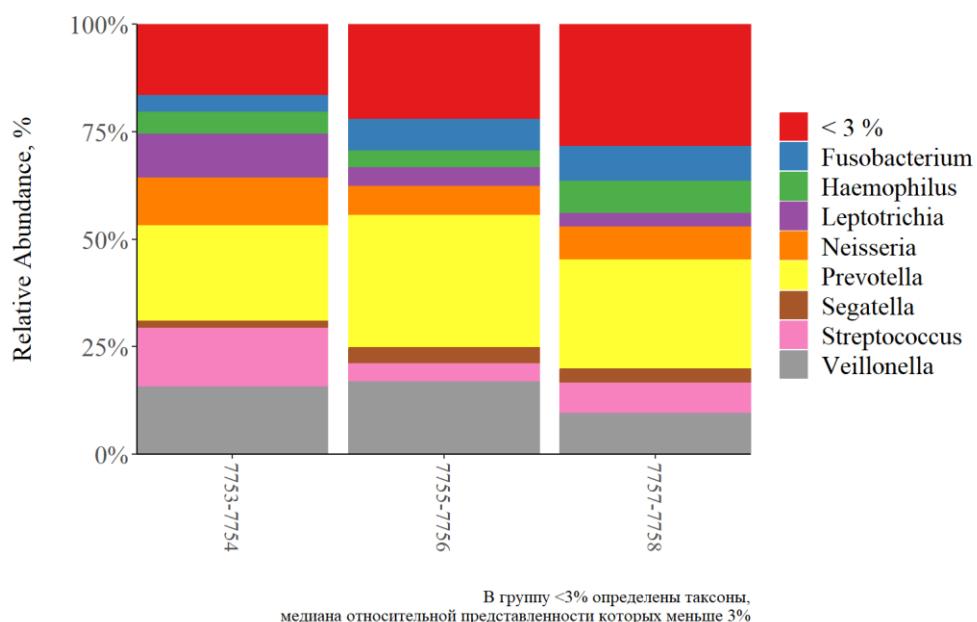


Рисунок 10. Идентифицированные роды бактерий в составе микробиоты глотки у каждого пациента

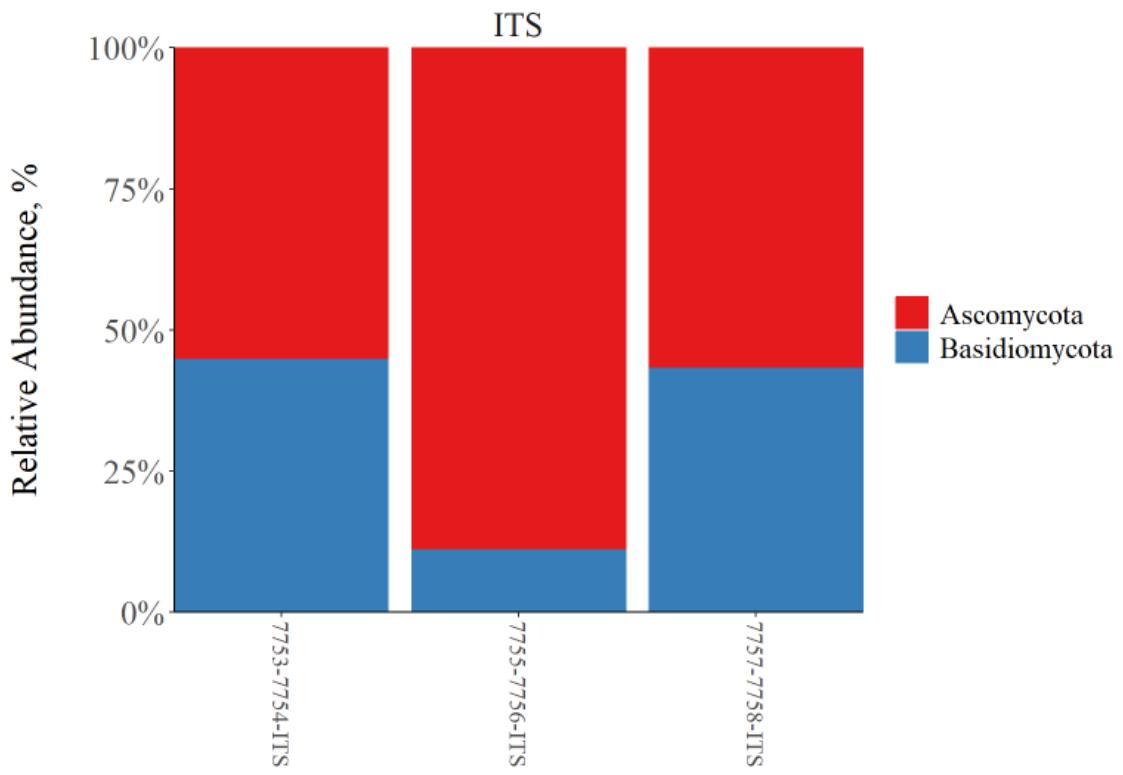


Рисунок 11. Типовое разнообразие идентифицированных микроорганизмов глотки у каждого пациента

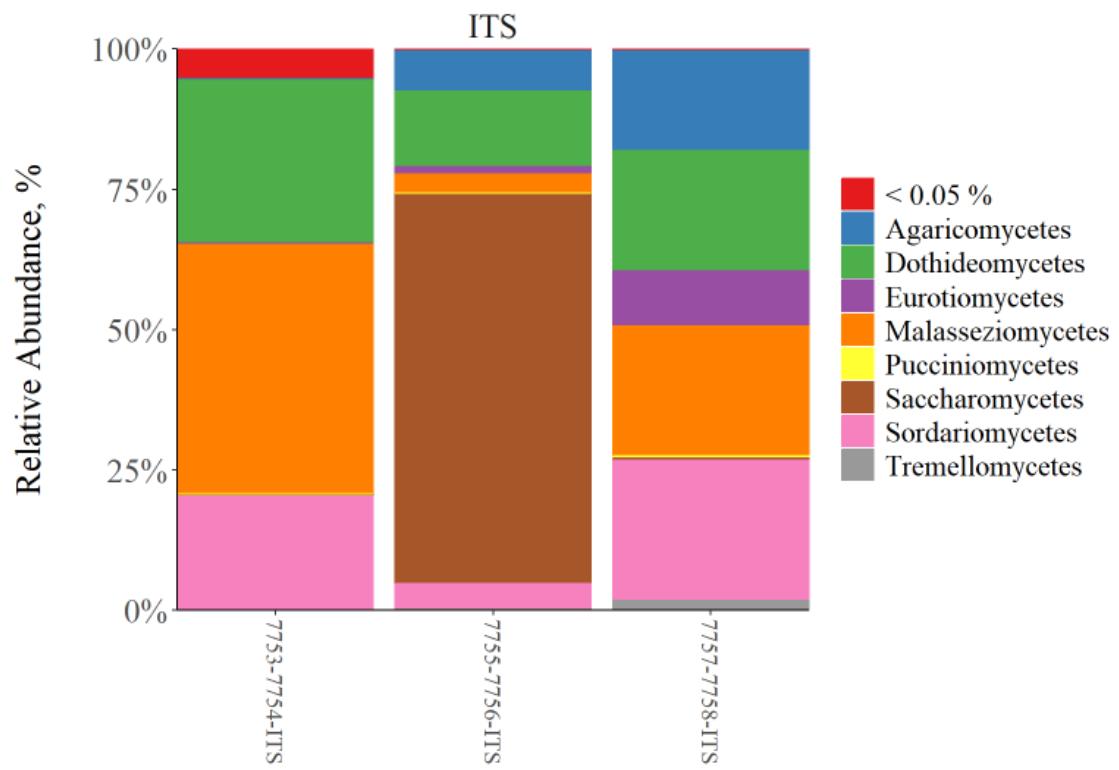


Рисунок 12. Классы грибов в составе микобиоты глотки, идентифицированные у каждого пациента

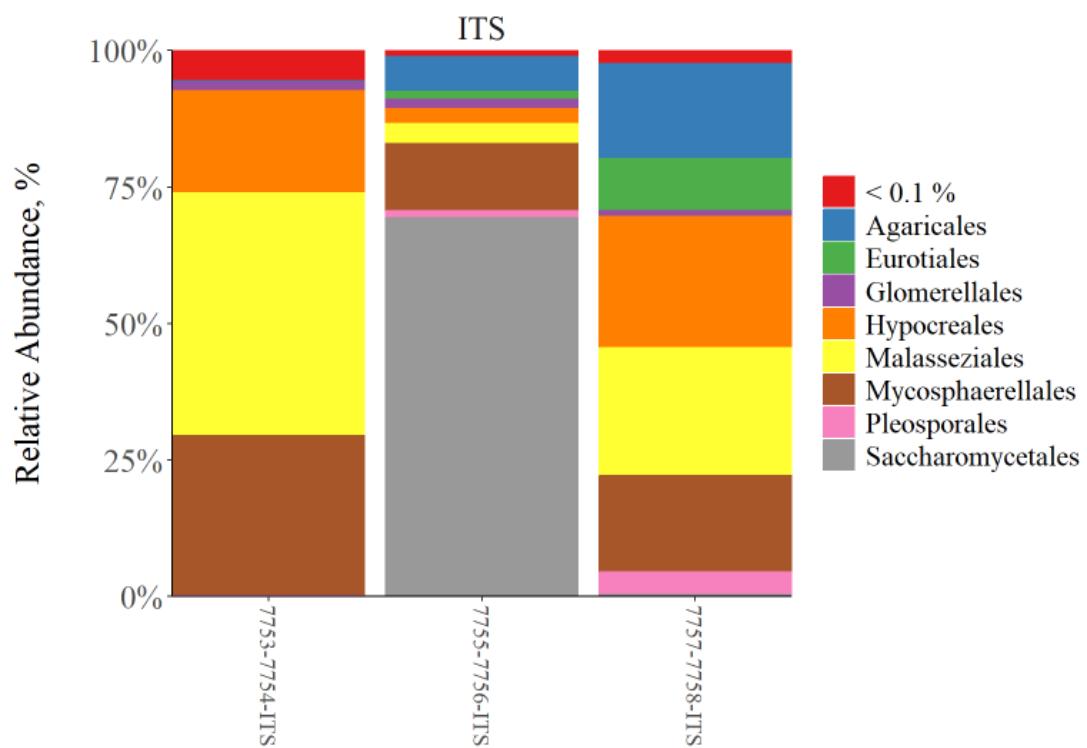


Рисунок 13. Распределение грибов, выделенных из микобиоты глотки, согласно порядку у каждого пациента

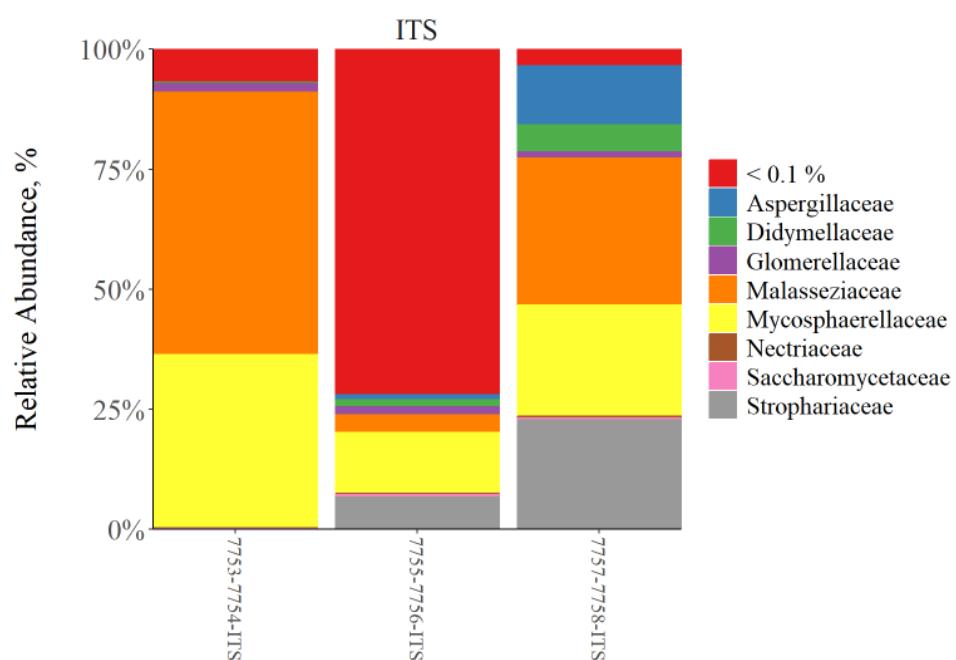


Рисунок 14. Семейства грибов в составе микобиоты глотки, идентифицированные у каждого пациента

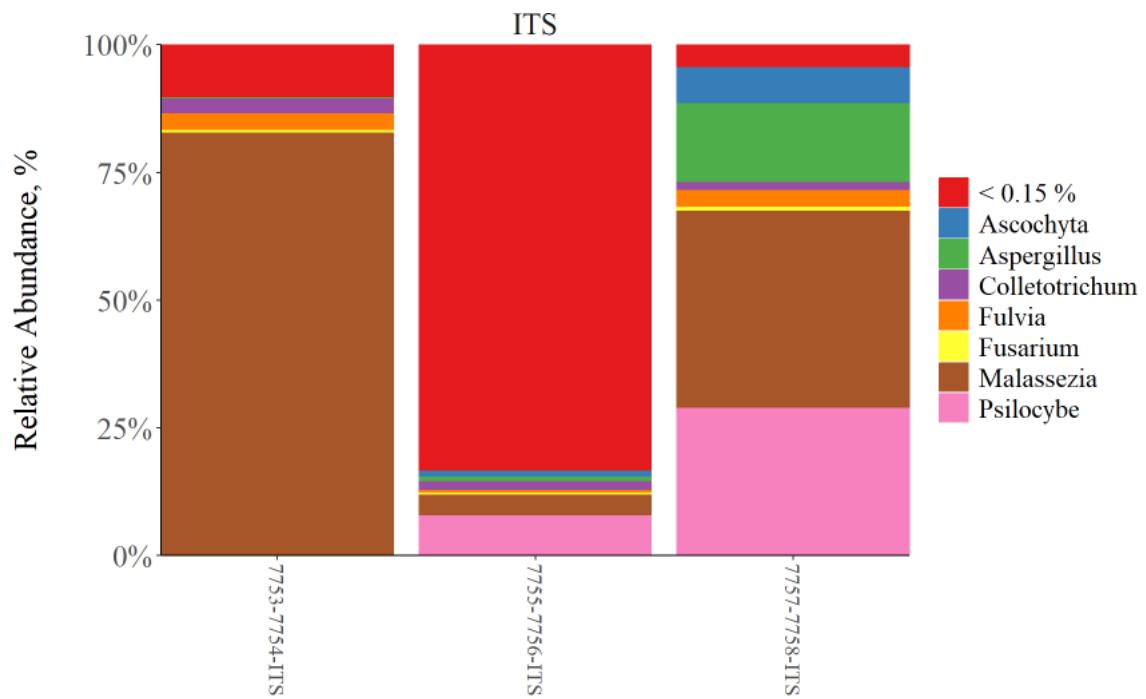


Рисунок 15. Идентифицированные роды грибов в составе микробиоты глотки у каждого пациента

Таблица 1.

Значение индексов альфа-разнообразия бактерий в составе микробиоты глотки у каждого пациента

Образец	Индекс Шеннона	Индекс Симпсона	Индекс Chao1
7753-7754	3.573124	0.940900	1042.307
7755-7756	3.559912	0.940339	1089.488
7757-7758	3.945515	0.959982	1283.810

Таблица 2.

Сводная таблица анализа микробиоты глотки

Параметр	Образец 7753-7754 (ребёнок 4 лет)	Образец 7755-7756 (ребенок 4 лет)	Образец 7757-7758 (женщина 38 лет)
Доминирующие роды	Prevotella (22.5%), Veillonella (15.86%), Streptococcus (13.65%)	Prevotella (31.12%), Veillonella (17.04%), Fusobacterium (7.65%)	Prevotella (25.73%), Veillonella (9.71%), Fusobacterium (8.49%)
Ключевые патогены	Haemophilus (5.11%), Leptotrichia (10.18%), Fusobacterium (4.01%)	Campylobacter (3.23%), Neisseria (6.72%), Moraxella (0.32%)	Porphyromonas (7.31%), Haemophilus (7.51%), Treponema (0.34%)
Дефицитные роды	Lactobacillus (0.1%), Bifidobacterium (0.02%)	Streptococcus (4.23%), Rothia (1.95%)	Lactobacillus (0.05%), Streptococcus (7.06%)
Бутират-продуценты	Fusobacterium (0.04)	Fusobacterium (0.075)	Fusobacterium (0.085)
Уникальные находки	Enterococcus (0.35%), Klebsiella (0.03%)	Escherichia (0.02%), Clostridium (0.03%)	Enterobacter (0.04%), Acinetobacter (0.08%)
Индексы разнообразия	Шеннона: 3.57, Симпсона: 0.94, Chao1: 1042.31	Шеннона: 3.56, Симпсона: 0.94, Chao1: 1089.49	Шеннона: 3.95, Симпсона: 0.96, Chao1: 1283.81
Уровень тревожности	Средне-высокий	Средне-высокий	Средне-высокий
Доминирующие грибы	Malassezia (82.90%), Botrytis (9.77%), Fulvia (3.62%)	Candida (80.53%), Psilocybe (7.89%), Malassezia (4.17%)	Malassezia (38.76%), Psilocybe (28.82%), Aspergillus (15.75%)

Обсуждение.

Настоящее исследование носит пилотный характер. Его основными задачами являлись не статистический анализ, а апробация комплексного организационного алгоритма по раннему выявлению и диагностике МГ, а также

получение предварительных данных о характере дисбиоза при ФМ для формирования гипотез и расчета мощности будущего крупномасштабного исследования.

У всех пациентов выявлен средне-высокий уровень тревожности (8–11 баллов по опроснику тревожности (ОТМГ)) и высокий риск (более 6 баллов) развития микоза глотки (МГ) по результатам экспресс-опросника (ЭОФМ). Применение междисциплинарной методологии при диагностике и определении тактики ведения пациентов с патологией верхних дыхательных путей (ВДП), в частности с фарингомикозом (ФМ), осложненной отклонениями в патопсихологическом и нейропсихологическом статусе, приобретает возрастающую значимость [8-9, 21-24]. Реализация комплексной диагностической парадигмы, интегрирующей стандартные клинические протоколы ведения пациентов с заболеваниями ВДП с возможностями патопсихологического и нейропсихологического обследования при наличии психосоматических компонентов заболевания, открывает перспективное направление для оптимизации лечения пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями (особенно в педиатрической практике), хронической патологией ВДП, микозом глотки и отягощенным аллергологическим анамнезом [8-9, 21-24].

На современном этапе развития медицинской науки возрастает интерес к исследованию микробиоты ротовой полости с применением методов молекулярно-генетического анализа (секвенирование). Установлена корреляционная зависимость между составом фарингеальной микробиоты и патологией респираторного тракта, включая ФМ [1-10,19]. Существующие алгоритмы диагностики микоза глотки требуют дополнения методами молекулярно-генетического секвенирования и междисциплинарного осмысливания проблемы, основанного на концепции метаболической оси «глотка-кишечник-мозг» [6]. Таким образом, актуальность изучения взаимосвязи микробиоценоза глотки с

респираторными заболеваниями, ассоциированными с ФМ, не вызывает сомнений [1-3,25].

Среди наиболее представленных родов были выявлены анаэробы *Prevotella* и *Veillonella*, вырабатывающие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), что может свидетельствовать о том, что у пациентов оториноларингологического профиля с заболеваниями глотки на фоне болезней дыхательных путей с ФМ может быть подавлена выработка некоторых защитных цитокинов [1-3, 26-30], что может создавать порочный круг патологического процесса в глотке. Ранее было обнаружено, что увеличение количества *Prevotella* spp. может усиливать выработку КЦЖК, которые могут способствовать регуляции экспрессии FoxP3, вызывая ингибирование выработки защитных цитокинов (например, IFN- γ и IL-17A). КЦЖК, такие как бутират, продуцируемые респираторными микробами, также могут способствовать выработке IL-10 и ингибировать провоспалительный ответ [1-3, 26-30].

Основные роды бактерий в составе микробиоты глотки от более доминантного рода к менее доминантному представлены следующим образом: в образце 7753-7754 – *Prevotella*- *Veillonella*- *Streptococcus*- *Neisseria*- *Leptotrichia*; в образце 7755-7756 – *Prevotella*- *Veillonella*- *Fusobacterium* - *Neisseria*- *Streptococcus*; в образце 7757-7758 – *Prevotella*- *Veillonella*- *Fusobacterium* – *Neisseria*- *Haemophilus*. Результаты исследования, проанализированные методом 16S рРНК-секвенирования и ITS протоком, дают основания предположить, что унифицированного, присущего всем пациентам с ФМ микробиоты глотки не существует. Это свидетельствует о уникальности и вариабельности организации микробиоценоза глотки у пациентов оториноларингологического профиля с заболеваниями глотки на фоне болезней дыхательных путей. Полученные данные помогут обеспечить персонифицированный подход на этапах диагностики, лечения и медицинской профилактики. Согласно многим исследованиям, постоянно рецидивирующие респираторные инфекции связаны с уменьшением таксономического разнообразия назофарингеальной

микробиоты, но связи между преморбидным фоном детей с конкретными таксонами не выявлено. Взаимосвязь макроорганизма и микроорганизмов базируется на принципе саморегуляции, в основе которой лежат межклеточные контакты, в том числе бактериальных и аутосомных клеток. Между микробиомом и аутогеном существуют тесные взаимосвязи, которые обозначаются как генно-метаболические сети, определяющие жизнедеятельность человека и микроорганизмов. Особое значение микробиоты человека связано с эпигенетическим модулированием генетически детерминированных процессов [1-5, 24-27].

Следует отметить, что количество родов, вырабатывающих бутират, таких как *Fusobacterium* в образцах 7755-7756 и 7757-7758 составило 0,075 и 0,085 соответственно, а в образце 7753-7754 – 0,04. Обсервационное исследование нидерландских ученых в двух европейских когортах показало, что колонизация кишечника бактериями, производящими соли и сложные эфиры масляной кислоты (бутираты) связана со сниженным риском госпитализации по поводу инфекционных заболеваний. Как сообщается в журнале *The Lancet Microbe*, увеличение числа производителей бутиратов на 10 процентов снижало риск госпитализации на 14–25 процентов. Также была показана связь между снижением числа анаэробных бактерий, производящих бутират, и повышенным риском респираторных заболеваний у отдельных пациентов с высоким риском развития инфекций [24]. Это свидетельствует о необходимости детального анализа проблемы и будущей разработке лекарственных средств на основе бактерий, производящих бутират, с целью профилактики дисбактериозов глотки, связанных с инфекционными заболеваниями [25-27].

Хочется отдельно отметить присутствие в образцах 7753-7754, 7755-7756, 7757-7758 среди доминирующих родов *Candidatus Nanosyntbacter* в количестве 0,033; 0,04; 0,022 соответственно. Согласно литературным данным, *сахарибактерии* имеют небольшой размер клеток, сокращенный геном и, по-видимому, ведут эпипаразитический образ жизни, зависящий от бактерий-

хозяев. *Сахарибактерии* также являются распространёнными компонентами оралома, однако, не смотря на их связь с воспалительными заболеваниями полости рта, данные микроорганизмы изучены мало [25-27]. Таким образом, присутствие *Candidatus Nanosynbacter* в составе микробиоты глотки на фоне болезней дыхательных путей требует дальнейшего детального изучения.

Все образцы демонстрируют высокое альфа-разнообразие (подтверждено Shannon и Simpson) (таблица 1). Анализируя альфа-разнообразие образцов, следует отметить более богатое разнообразие у взрослого пациента (7757-7758), чем у детей (7753-7754;7755-7756), разнообразие которых имеет схожие характеристики.

В рамках первого этапа алгоритма раннего выявления и диагностики МГ всем пациентам и/или их законным представителем произведена оценка уровня тревожности по авторскому опроснику ОТМГ, которая у всех пациентов составила 8-11 баллов. Всем пациентам назначена коррекция нейропсихологического статуса: дыхательная гимнастика, метод Томатис и др.. Этот факт может быть свидетельством взаимосвязи нейропсихологического статуса пациента с МГ, ассоциированным с БОД, демонстрируя мультициплинарный характер проблемы фарингомикоза (ФМ) в системе метаболической оси (МО) «глотка-кишечник-мозг». В рамках нейропсихологического подхода к терапии данной когорты пациентов применяется комплексная нейрореабилитация. Ее компонентами являются: сегментарно-рефлекторный массаж, дыхательная гимнастика, массаж воротниковой зоны и волосистой части головы, имитационный терренкур с вариабельными углами подъема, занятия на беговых дорожках, дозированная лечебная ходьба, кинезитерапия в условиях тренажерного зала, а также аудиовокальная тренировка по методу Томатиса. Тонизирующий эффект физических упражнений реализуется посредством стимуляции моторных зон коры больших полушарий и активации структур вегетативной нервной системы, что способствует формированию новой доминанты и редукции патологического

очага воспаления [1,3,5, 33-35]. Для объективизации результатов нейрореабилитации используется комплексное психологическое тестирование, включающее Цветовой тест М. Люшера, таблицы Шульте (для оценки динамики нервно-психических процессов, распределения и переключения внимания), Корректурную пробу В. Тулуз-Пьерона (оценка параметров произвольного внимания) и психоневрологический анализ на основе структурированного сбора жалоб. Посттерапевтический период характеризуется восстановлением симпатикотонической реактивности, свидетельствующим о повышении толерантности организма к гипоксическим и психосоциальным факторам [33-35]. Комплексная нейрореабилитация способствует улучшению когнитивных функций, что положительно отражается на эмоционально-личностной сфере и нейрофизиологических алгоритмах регуляции. Учитывая изложенное, нейропсихологический подход представляется перспективным терапевтическим направлением при ведении пациентов с фарингомикозом [1,3,5, 33-35].

На основе предоставленных данных сформирован структурированный анализ по каждому образцу (таблица 2):

На основании предоставленных данных микробиоты глотки 4-летнего мальчика (**образца 7753-7754**) можно сделать следующие ключевые выводы и рекомендации: у ребенка 4 лет выявлен выраженный дисбиоз микробиоты глотки: доминирование анаэробов (*Prevotella* 22.5%, *Veillonella* 15.86%, *Fusobacterium* 4.01%), высокий уровень условных патогенов (*Haemophilus* 5.11%, *Streptococcus* 13.65%, *Neisseria* 11.01%), критически низкая доля защитных лакто- и бифидобактерий (<0.1%). Выявленный профиль микробиоты с доминированием *Malassezia* и фитопатогенных грибов не является типичным для фарингеального секрета. Интерпретация результатов строго зависит от верификации жизнеспособности микроорганизмов культуральным методом и комплексной оценки клинической картины. Это указывает на хроническое воспаление (хронический аденоидит) и высокий риск рецидивирующих

оториноларингологических (ЛОР) инфекций (частые ОРВИ в анамнезе). Пациенту в рамках алгоритма раннего выявления и диагностики МГ, ассоциированного с БОД рекомендовано наблюдение у ЛОР-врача по месту жительства (м/ж), консультация педиатра/иммунолога (выявлен дефицит витамина Д, латентный дефицит железа, назначены витамины группы В, препараты железа, витамин Д, антикандидная диета, коррекция микробиоты (местные пробиотики *S. Salivarius* K12, системные пробиотики) [28-32], витаминотерапия), коррекция нейропсихологического статуса (дыхательная гимнастика, модификация образа жизни (МОЖ), метод Томатис) [33-35]. Персонифицированный подход к раннему выявлению, диагностике и лечению МГ, ассоциированного с БОД обеспечил стойкий положительный терапевтический эффект.

На основании предоставленных данных микробиоты глотки 4-летнего мальчика (**образца 7755-7756**) можно сделать следующие ключевые выводы и рекомендации: выявленный выраженный дисбиоз микрофлоры с преобладанием анаэробов (*Prevotella*, *Fusobacterium*) и дефицитом стрептококков повышает риск воспалительных процессов и респираторных осложнений. К развитию такого состояния могли привести несколько факторов: частые ОРВИ и связанная с ними антибиотикотерапия, нарушающая баланс микрофлоры; хронические очаги инфекции в носоглотке (гипертрофия небных миндалин 2-3 степени, хронический аденоидитаденоидит), поддерживающие рост анаэробов; а также рефлюкс или привычка дышать ртом, способствующие колонизации полости рта кишечными бактериями (у пациента отмечалась дополнительно охриплость голоса). Данный анализ лабораторно подтверждает орофарингеальный кандидоз у ребенка 4 лет, что требует безотлагательного клинического осмотра и решения вопроса о начале противогрибковой терапии. Остальные выявленные грибковые таксоны не имеют существенного клинического значения в данном случае и не должны отвлекать от основного диагноза. Результат по роду *Psilocybe* является

артефактом и не требует клинического реагирования. После дообследования гастроэнтерологом (антикандиндная диета, ферменты), иммунологом (выявлен вирус Эбштейн-Барр, назначено противовирусное и общеукрепляющая терапия) рекомендована модификация образа жизни (МОЖ), диетическая коррекция: ограничение легкоусвояемых сахаров (являющихся питанием для *Prevotella*), включение достаточного количества пищевых волокон (клетчатки); дыхательная гимнастика [33-35] – для устранения привычки ротового дыхания; коррекция микробиоты (местные пробиотики *S. Salivarius* K12, системные пробиотики), витаминотерапия [28-32]. Персонифицированный подход к раннему выявлению, диагностике и лечению МГ, ассоциированного с БОД обеспечил стойкий положительный терапевтический эффект

Анализ микробиоты глотки образца 7757-7758 (женщина, 38 лет): выявлен выраженный дисбиоз с доминированием анаэробных бактерий, прежде всего *Prevotella* (25.73%), что может указывать на специфику ниши или воспаление. Значительна доля других анаэробов: *Veillonella* (9.71%), *Fusobacterium* (8.49%) (тревожный уровень, ассоциирован с воспалением), *Porphyromonas* (7.31%) (известный патоген), а также *Leptotrichia*, *Tannerella* и др. Содержание "классических" стрептококков (*Streptococcus* - 7.06%) снижено относительно нормы для ротоглотки. Присутствуют *Haemophilus* (7.51%) (уровень повышен, требует внимания) и *Neisseria* (7.57%) в пределах нормы. Крайне низок уровень защитных лактобацилл (*Lactobacillus* - 0.05%). Обнаружены следы потенциальных патогенов: *Staphylococcus* (0.11%), *Enterococcus* (0.41%) и нетипичных для здоровой глотки энтеробактерий (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*), что указывает на контаминацию или тяжелый дисбиоз. Выявление *Aspergillus* в концентрации 15.75% в микробиоте глотки является клинически значимым результатом, требующим обязательной интеграции с данными анамнеза, симптоматикой и дополнительным обследованием для исключения аллергических, инвазивных или

колонизационных форм аспергиллеза. Пациентка нуждается в консультации специалиста для определения дальнейшей тактики. Данная картина характерна для выраженного дисбиоза и свидетельствует о хроническом воспалительном процессе (хронический неспецифический тонзиллит, стадия компенсации, гипертрофия небных миндалин 1 степени), что подтверждается высоким уровнем *Fusobacterium*, *Porphyromonas* и др. Это создает риски локальных инфекций (обострения заболеваний) и потенциального системного влияния хронического воспаления. Пациентке в рамках алгоритма раннего выявления и диагностики МГ, ассоциированного с БОД рекомендовано наблюдение у ЛОР-врача по м/ж, промывание лакун миндалин 1 раз в 6 месяцев растворами антисептиков в комплексной терапии фитопрепаратами (тонзиллгоном) по схеме, витамин Д, антикандидная диета (пациентка явна отмечет усиление симптоматики о стороны глотки при употреблении молочных продуктов), коррекция микробиоты (местные пробиотики *S. Salivarius* K12, системные пробиотики) [28-32], витаминотерапия коррекция нейропсихологического статуса (дыхательная гимнастика, МОЖ), метод Томатис) [33-35]. Персонифицированный подход к раннему выявлению, диагностике и лечению МГ, ассоциированного с БОД обеспечил стойкий положительный терапевтический эффект.

Представленные случаи иллюстрируют типичную картину тяжелого дисбаланса глоточной микробиоты при МГ, ассоцииированном с БОД. Доминирование анаэробов (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*) на фоне дефицита защитной флоры является универсальным маркером хронического воспаления и риска рецидивирующих инфекций. Успех терапии во всех случаях был достигнут благодаря алгоритму раннего выявления, комплексной диагностике (включая анализ микробиоты) и строго персонализированному лечению, направленному на устранение причин дисбиоза, коррекцию дефицитов, подавление патогенов и активное восстановление нормофлоры с

использованием целевых пробиотиков (особенно *S. salivarius K12*) и диетических модификаций. Данный подход подтверждает свою высокую клиническую эффективность для достижения стойкой ремиссии.

Полученные нами данные согласуются с современной концепцией оси «глотка-кишечник-мозг». Мы обнаружили, что у всех пациентов с выраженным дисбиозом глотки (характеризующимся доминированием *Prevotella* и дефицитом бутират-продуцентов) был выявлен средне-высокий уровень тревожности по опроснику ОТМГ. Это позволяет предположить наличие двунаправленной связи: с одной стороны, хроническое воспаление и дискомфорт, вызванные ФМ и БОД, могут выступать хроническим стрессором, провоцируя тревожность и влияя на нейропсихологический статус [11-18]. С другой стороны, повышенная тревожность, как известно, модулирует иммунный ответ и может усугублять дисбиоз через изменение секреции цитокинов и нейромедиаторов, тем самым замыкая «порочный круг» заболевания [6-7]. Предложенный нами комплекс нейрореабилитационных мероприятий был направлен именно на разрыв этого цикла путем неспецифической активации адаптационных систем организма.

Основным ограничением данного пилотного исследования является малый размер выборки ($n=3$), что не позволяет проводить статистический анализ для выявления достоверных закономерностей и экстраполировать выводы на всю популяцию пациентов с фарингомикозом. Полученные результаты носят предварительный, описательный характер и служат примером для формирования гипотез и оценки применимости предложенного диагностического алгоритма в рамках подготовки к более масштабному проспективному исследованию.

Вывод. В ходе пилотного исследования по апробации алгоритма раннего выявления и диагностики МГ, ассоцииированного с БОД, с использованием метода высокопроизводительного 16S рРНК-секвенирования и ITS протокола

была выявлена индивидуальная вариабельность и возрастная зависимость родового состава микробиоты в исследуемой группе пациентов. Микробиота глотки у всех трех пациентов демонстрирует критический дисбиоз с клинически значимыми отклонениями: у детей – признаки патологической колонизации (*Candida*, гипердоминирование *Malassezia*); у взрослой – аномальное сочетание *Malassezia* и *Psilocybe* с участием *Aspergillus* (15.8%), что может указывать на хроническое воспаление или иммунные нарушения. У всех пациентов выявлен средне-высокий уровень тревожности (8-11 баллов по ОТМГ), подтверждающий системное функционирование метаболической оси "глотка-кишечник-мозг".

Несмотря на ограничения, полученные данные могут способствовать улучшению методов персонализированной медицинской профилактики (раннее выявление групп риска среди пациентов с БОД, антикандидная (противогрибковая) диета, коррекция нейропсихологического статуса, МОЖ); диагностики (обогащение алгоритма использованием (в клинических ситуациях, требующих дообследования пациента) высокопроизводительного секвенирования) и лечения (обогащение существующих методов терапии микоза глотки применением пре-, про-, мета-, синбиотиков [28-32] нового поколения и терапевтическими нейропсихологическими методиками [33-35]. Исследование демонстрирует отсутствие универсальной микробиоты при ФМ на фоне респираторных заболеваний. Выявленная вариабельность требует персонализированного подхода, интегрирующего микробиологическую диагностику, коррекцию иммунитета и психоневрологического статуса. Перспективным направлением является разработка пробиотиков на основе бутират-продуцентов и изучение роли *Candidatus Nanosynbacter* в патогенезе хронического воспаления. Пилотное исследование подтвердило, что ФМ ассоциирован со специфическим дисбиозом глотки (*Prevotella*-доминирование, дефицит *Streptococcus*), тревожностью и дефицитом бутиратом. Персонализированная коррекция, основанная на метагеномных данных (диета, пробиотики, нейрореабилитация), показала высокую клиническую

эффективность. Алгоритм раннего выявления и диагностики МГ является перспективной моделью для управления БОД оториноларингологического профиля. Предложенный алгоритм доказал эффективность в пилотной группе. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию метода на крупных когортах и разработку стандартов включения NGS-анализа (Next-Generation Sequencing - высокопроизводительное секвенирование: секвенирование 16S рРНК и ITS) в клинические протоколы ведения пациентов с БОД оториноларингологического профиля. NGS трансформирует ЛОР-практику от эмпирического лечения к прецизионной медицине, где решения основаны на данных микробного метагенома. Пилотное исследование доказывает: интеграция NGS в протоколы позволяет выявлять дисбиоз на доклинической стадии и предотвращать хронизацию патологий за счет ранней персонализированной коррекции. Полученные данные являются ценными не для формулировки окончательных клинических рекомендаций, а для демонстрации работоспособности предложенного алгоритма и формирования гипотез для дальнейших, более масштабных работ [1-6, 12].

Список литературы

1. Стома И.О. *Микробиом дыхательных путей: учебно-метод. пособие*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
2. Межейникова М.О. Видовая структура микоза глотки пациентов с различной соматической патологией. *Успехи медицинской микологии*. 2024; 26: 181–185.
3. Стома И.О. *Микробиом в медицине: рук. для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
4. Межейникова М.О., Челебиева Н.П., Новик А.В. Нейропсихологический статус пациентов с микозами глотки. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2023; 13(S2): 80–84.
5. Межейникова М.О., Челебиева Н.П., Новик А.В. Метаболическая ось «кишечник - глотка» при микозе глотки. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2023; 13(S2): 85–89.
6. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE. *Проблемы медицинской микологии*. 2014; 16(1): 3–7. URL: https://mycology.szgmu.ru/files/MAPO_1_2014.pdf
7. Колесников Д.Б., Рапопорт С.И., Вознесенская Л.А. Современные взгляды на психосоматические заболевания. *Клиническая медицина*. 2014; (7). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoye-vzglyady-na-psihosomaticeskie-zabolevaniya>
8. Aliaga S., Clark R., Laughon M., et al. Changes in the Incidence of Candidiasis in Neonatal Intensive Care Units. *Pediatrics*. 2014; 133(2): 236–242. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0671>
9. Bartlett J.G. *Management of respiratory tract infections*. 3rd ed. Philadelphia; 2001: 178–182.

10. Findeisen D.G. Stress and immune response. On appropriate stress management for prevention and treatment of diseases. *Z Arztl Fortbild (Jena)*. 1991; 85(11-12): 581–584.
11. Mausch K. Stress and diseases. *Przegl Lek*. 2004; 61(2): 86–89.
12. Шляга И.Д., Колядич Ж.В., Межейникова М.О., и др. *Метод получения биологического материала из рото- и гортanolоготки: инструкция по применению*. Гомель: ГомГМУ; 2023. 20 с.
13. FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data. 2010. Available at: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
14. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014; 30(15): 2114–2120. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
15. Wood D.E., Lu J., Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol*. 2019; 20:257. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1891-0>
16. Wood D.E., Salzberg S.L. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. *Genome Biol*. 2014; 15(3): R46. <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r46>
17. RStudio Team. *RStudio: Integrated Development for R*. RStudio, PBC, Boston, MA; 2020. Available at: <http://www.rstudio.com/>
18. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2022. Available at: <https://www.r-project.org/>
19. Wickham H., Averick M., Bryan J., et al. Welcome to the tidyverse. *J Open Source Softw*. 2019; 4(43): 1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
20. Kassambara A. *rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests*. R package version 0.7.0; 2021. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=rstatix>

21. Лопатин А.С., Азизов И.С., Козлов Р.С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Часть I. *Российская ринология*. 2021; 29(1): 23–30.
22. Wald E.R., Dashefsky B., Byers C., et al. Frequency and severity of infections in day care. *J Pediatr*. 1988; 112(4): 540–546. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80164-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80164-1)
23. Угышова Ш.Е., Даниярова А.Б., Бегадилова Т.С., и др. Микробиом носоглотки у здоровых детей до 5-ти лет в условиях мегаполиса. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020; (1): 184–186.
24. Kullberg R.F.J., Wikki I., Haak B.W., et al. Association between butyrate-producing gut bacteria and the risk of infectious disease hospitalisation: results from two observational, population-based microbiome studies. *Lancet Microbe*. 2024 (9):100864. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00079-X;5\(9\)](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00079-X;5(9))
25. Boesmans L, Valles-Colomer M, Wan J, et al. Butyrate Producers as Potential Next-Generation Probiotics: Safety Assessment of the Administration of *Butyricicoccus pullicaecorum* to Healthy Volunteers. *mSystems*. 2018; 3(6): e00094-18. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00094-18>
26. Baker J.L. Complete genome sequence of "Candidatus Nanosynbacter" strain HMT-348_TM7c-JB, a member of Saccharibacteria Clade G1. *Microbiol Resour Announc*. 2022; 11(5): e0002322. <https://doi.org/10.1128/mra.00023-22>
27. Торшин И.Ю., Громова О.А., Захарова И.Н., Максимов В.А. Хемомикробиомный анализ лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (4): 111–121. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-111-121>
28. Peng M., Tabashsum Z., Anderson M., et al. Effectiveness of probiotics, prebiotics, and prebiotic-like components in common functional foods. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020; 19(4): 1908–1933.

29. Mandal S., Manda N.C. Current trends and future perspectives of probiotics on human health: an overview. In: De Mandal S, et al., editors. Recent advances and future perspectives of microbial metabolites. *San Diego*; 2023: 81–122.
30. Merenstein D.J., Tancredi D.J., Karl J.P., et al. Is there evidence to support probiotic use for healthy people? *Adv Nutr*. 2024; 15(8): 100265. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100265>
31. Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И. и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34(4): 113–136.
32. Шевяков М.А., Мелехина Ю.Э., Королева Ю.Г. Роль пробиотиков и постбиотиков в лечении орофарингеального кандидоза (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии*. 2024; 26(3): 11–16.
33. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: справ. практ. психолога. М.: Эксмо; 2005.
34. Бодрова Р.А., Аухадеев Э.И., Ахунова Р.Р., Хусаинова Э.Р. Подходы к выбору технических средств реабилитации с помощью МКФ. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019; 1(4): 64–71.
35. Корсун В.Ф., Лавренова Г.В., Корсун Е.В., Султанбеков Б.А. *Лекарственные растения в ЛОР-практике: рук. по клин. фитотерапии*. СПб.: Эко-Вектор; 2019.

References

1. Stoma I.O. *Airway Microbiome: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (in Russian.).
2. Mezhejnikova M.O. Species structure of mycotic pharynx in patients with various somatic pathologies. *Uspehi medicinskoy mikologii*. 2024; 26: 181–5. (in Russian.).
3. Stoma I.O. *Microbiome in Medicine: clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (in Russian.).
4. Mezheynikova M.O., Chelebieva N.P., Novik A.V. Neuropsychological status of patients with pharyngeal mycoses. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2023; 13(S2): 80–4. (in Russian.).
5. Mezheynikova M.O., Chelebieva N.P., Novik A.V. Metabolic axis "intestine - pharynx" in mycosis of the pharynx. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2023; 13(S2): 85–9. (in Russian.).
6. Klimko N.N., Kozlova Y.I., Khostelidi S.N., et al. The prevalence of serious and chronic fungal diseases in russia on LIFE program model. *Problems in medical mycology*. 2014; 16(1): 3–7. URL: https://mycology.szgmu.ru/files/MAPO_1_2014.pdf (in Russian.).
7. Kolesnikov D.B., Rapoport S.I., Voznesenskaya L.A. Current views of psychosomatic diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; (7). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-vzglyady-na-psihosomaticheskie-zabolevaniya> (in Russian.).
8. Aliaga S., Clark R., Laughon M., et al. Changes in the Incidence of Candidiasis in Neonatal Intensive Care Units. *Pediatrics*. 2014; 133(2): 236–42. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0671>
9. Bartlett J.G. *Management of respiratory tract infections*. 3rd ed. Philadelphia; 2001: 178–82.

10. Findeisen D.G. Stress and immune response. On appropriate stress management for prevention and treatment of diseases. *Z Arztl Fortbild (Jena)*. 1991; 85(11-12): 581–4.
11. Mausch K. Stress and diseases. *Przegl Lek*. 2004; 61(2): 86–9.
12. Shlyaga I.D., Kolyadich Zh.V., Mezheyenikova M.O., et al. *Method for obtaining biological material from the oropharynx and laryngopharynx: instructions for use*. Gomel': GomGMU; 2023. 20 p. (in Russian.).
13. FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data. 2010. Available at: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
14. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014; 30(15): 2114–20. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
15. Wood D.E., Lu J., Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol*. 2019; 20: 257. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1891-0>
16. Wood D.E., Salzberg S.L. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. *Genome Biol*. 2014; 15(3): R46. <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r46>
17. RStudio Team. *RStudio: Integrated Development for R*. RStudio, PBC, Boston, MA; 2020. Available at: <http://www.rstudio.com/>
18. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2022. Available at: <https://www.R-project.org/>
19. Wickham H., Averick M., Bryan J., et al. Welcome to the tidyverse. *J Open Source Softw*. 2019; 4(43): 1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
20. Kassambara A. rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.0; 2021. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=rstatix>

21. Lopatin A.S., Azizov I.S., Kozlov R.S Microbiome of the nasal cavity and paranasal sinuses in normal and pathological conditions. Part I. *Rossiyskaya Rinologiya*. 2021; 29(1): 23–30. (in Russian.).
22. Wald E.R., Dashefsky B., Byers C., et al. Frequency and severity of infections in day care. *J Pediatr*. 1988; 112(4): 540-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80164-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80164-1) [Примечание: Источник добавлен как 10a, так как в исходном списке он был объединен с №10 под одной цифрой]
23. Ugyshova Sh.E., Danyarova A.B., Begadilova T.S., et al. Nasopharyngeal Microbiome in Healthy Children Under 5 Years old Under Megapolis. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2020; (1): 184–6. (in Russian.).
24. Kullberg R.F.J., Wikki I., Haak B.W., et al. Association between butyrate-producing gut bacteria and the risk of infectious disease hospitalisation: results from two observational, population-based microbiome studies. *Lancet Microbe*. 2024 (9):100864. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00079-X;5\(9\)](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00079-X;5(9)
25. Boesmans L, Valles-Colomer M, Wan J, et al. Butyrate Producers as Potential Next-Generation Probiotics: Safety Assessment of the Administration of Butyricicoccus pullicaecorum to Healthy Volunteers. *mSystems*. 2018; 3(6): e00094-18. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00094-18>
26. Baker J.L. Complete genome sequence of "Candidatus Nanosynbacter" strain HMT-348_TM7c-JB, a member of Saccharibacteria Clade G1. *Microbiol Resour Announc*. 2022; 11(5): e0002322. <https://doi.org/10.1128/mra.00023-22>
27. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zakcharova I.N., Maximov V.A. Hemomikrobiomny lactitol analysis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(4):111-121. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-111-121> (in Russian.).
28. Peng M., Tabashsum Z., Anderson M., et al. Effectiveness of probiotics, prebiotics, and prebiotic-like components in common functional foods. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020; 19(4): 1908–1933.

29. Mandal S., Manda N.C. Current trends and future perspectives of probiotics on human health: an overview. In: De Mandal S, et al., editors. Recent advances and future perspectives of microbial metabolites. *San Diego*; 2023: 81–122.
30. Merenstein D.J., Tancredi D.J., Karl J.P., et al. Is there evidence to support probiotic use for healthy people? *Adv Nutr*. 2024; 15(8): 100265. [https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100265;15\(8\)](https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100265;15(8))
31. Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., et al. Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024; 34(4): 113–136. (in Russian.).
32. Shevyakov M.A., Melekhina Y.E., Koroleva Y.G. The role of probiotics and postbiotics in the treatment of oropharyngeal candidiasis (literature review). *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2024; 26(3): 11–16. (in Russian.).
33. Malkina-Pykh I.G. Psychosomatics: reference book. pract. psychologist. M.: Eksmo; 2005. (in Russian.).
34. Bodrova R.A., Aukhadeev E.I., Akhunova R.R., Khusainova E.R. Approaches to the technical means of rehabilitation selection using the icf. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya*. 2019; 1(4): 64–71. (in Russian.).
35. Korsun V.F., Lavrenova G.V., Korsun E.V., Sultanbekov B.A. *Medicinal Plants in ENT Practice*: Handbook of Clinical Phytotherapy. SPb.: Eko-Vektor; 2019. (in Russian.).